

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lanzul[®], 30 mg, gastrozistentne kapsule, tvrde

INN: lansoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lanzul, 30 mg, gastrozistentne kapsule, tvrde

Jedna gastrozistentna kapsula, tvrda, sadrži 30 mg lansoprazola.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Lanzul 30 mg gastrozistentne kapsule, tvrde

- saharoza: 149,11 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna kapsula, tvrda.

Lanzul 30 mg gastrozistentna kapsula, tvrda

Tvrde želatinske kapsule bele boje, punjene peletama bele do svetlosmeđe ili ružičaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Lanzul je indikovano za primenu kod odraslih.

- Lečenje gastričnog i duodenalnog ulkusa;
- Lečenje refluksnog ezofagitisa;
- Profilaksa refluksnog ezofagitisa;
- Eradikacija bakterije *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) uz istovremenu adekvatnu terapiju antibioticima za lečenje ulkusa povezanih sa infekcijom *H. pylori*;
- Terapija benignih gastričnih i duodenalnih ulkusa uzrokovanih dugotrajnom primenom nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) grupe;
- Profilaksa benignih gastričnih i duodenalnih ulkusa povezanih sa lekovima NSAIL grupe kod pacijenata sa postojećim faktorima rizika (*videti odeljak 4.2*), kod kojih je neophodna dugotrajna terapija;
- Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest;
- *Zollinger-Ellisonov* sindrom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Terapija ulkusa duodenuma:

Preporučena doza je 30 mg lansoprazola jednom dnevno tokom 2 nedelje. Kod pacijenata kod kojih nije postignut zadovoljavajući terapijski efekat, terapiju treba nastaviti istom dozom leka još 2 nedelje.

Terapija ulkusa želuca:

Preporučena doza je 30 mg lansoprazola jednom dnevno tokom 4 nedelje. Ulkus se obično izleči tokom 4 nedelje, ali ako pacijent nije u potpunosti izlečen u ovom periodu, terapiju treba nastaviti istom dozom leka još 4 nedelje.

Refluksni ezofagitis:

Preporučena doza je 30 mg lansoprazola jednom dnevno tokom 4 nedelje. Kod pacijenata kod kojih ne dođe do potpunog izlječenja tokom ovog perioda, terapiju treba nastaviti istom dozom leka još 4 nedelje.

Profilaksa refluksnog ezofagitisa:

Preporučena doza je 15 mg jednom dnevno. Ukoliko je potrebno, doza može da se poveća na 30 mg dnevno.

Eradikacija bakterije *Helicobacter pylori*:

Prilikom odabira odgovarajuće kombinacije lekova i trajanja terapije (najčešće 7 dana, ali ponekad i do 14 dana) treba uzeti u obzir zvanične lokalne vodiče o bakterijskoj rezistenciji.

Preporučena doza je 30 mg lansoprazola dva puta dnevno, 7 dana, u kombinaciji sa jednim od sledećih lekova:

250-500 mg klaritromicina dva puta dnevno + 1 g amoksicilina dva puta dnevno ili

250 mg klaritromicina dva puta dnevno + 400-500 mg metronidazola dva puta dnevno.

Stopa eradikacije *H. pylori* koja se postiže u kombinaciji klaritromicina sa lansoprazolom i amoksicilinom ili metronidazolom kreće se do 90%.

Šest meseci nakon uspešne eradikacije, rizik od ponovne reinfekcije je mali i relaps bolesti nakon uspešne eradikacije je stoga, malo verovatan.

Primena terapijskog režima koji uključuje 30 mg lansoprazola dva puta dnevno u kombinaciji sa 1 g amoksicilina dva puta dnevno i 400-500 mg metronidazola dva puta dnevno je ispitivana. Zabeležene su manje stope eradikacije u navedenim terapijskim režimima u poređenju sa režimom koji uključuje klaritromicin. Navedeni terapijski režim može biti odgovarajući kod pacijenata koji ne mogu uzimati klaritromicin kao deo terapije eradikacije, kada je stopa lokalne rezistencije na metronidazol niska.

Terapija benignog gastričnog ulkusa i ulkusa duodenuma kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji nesteroidnim antiinflamatornim lekovima:

Lansoprazol u dozi od 30 mg jednom dnevno tokom 4 nedelje. Ukoliko ne dođe do potpunog izlječenja terapiju treba nastaviti dodatne 4 nedelje. Kod rizičnih pacijenata i pacijenata sa ulkusom koji se teško leči, može biti potrebno duže lečenje i/ili veća doza lansoprazola.

Profilaksa benignog gastričnog ulkusa i ulkusa duodenuma povezanih sa dugotrajnom primenom nesteroidnih antiinflamatornih lekova kod pacijenata sa rizikom (kao što je starost > 65 godina ili gastrični i duodenalni ulkus u istoriji bolesti):

Lansoprazol u dozi od 15 mg jednom dnevno. U slučaju neadekvatnog odgovora na terapiju doza se može povećati na 30 mg jednom dnevno.

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest:

Preporučena doza je 15 mg ili 30 mg dnevno. Veoma brzo se postiže ublažavanje simptoma. Treba uzeti u obzir individualno prilagođavanje doze. Ukoliko ne dođe do ublažavanja simptoma tokom 4 nedelje terapije dnevnom dozom od 30 mg, preporučuju se dodatna ispitivanja.

Zollinger-Ellisonov sindrom:

Preporučena početna doza je 60 mg jednom dnevno. Dozu treba prilagoditi individualno. Terapija se nastavlja onoliko dugo koliko je klinički indikovano. Primenjivane su doze i do 180 mg. U slučajevima kada je potrebna doza veća od 120 mg dnevno, dozu treba podeliti i primeniti dva puta dnevno.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega:

Nema potrebe prilagođavati dozu kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Oštećenje funkcije jetre:

Pacijenti sa umerenim do teškim oboljenjem jetre, moraju biti pod stalnim medicinskim nadzorom i kod njih se preporučuje smanjenje dnevne doze za 50% (*videti odeljke 4.4 i 5.2*).

Starije osobe:

Zbog smanjene eliminacije lansoprazola kod starijih osoba, može biti neophodno prilagođavanje doze na osnovu individualnih potreba. Starijim osobama ne treba primenjivati dozu veću od 30 mg, osim ako ne postoje obavezujuće kliničke indikacije.

Deca:

S obzirom na to da su dostupni samo ograničeni podaci, upotreba lansoprazola kod dece se ne preporučuje (*videti odeljak 5.2*) i studije na juvenilnim životinjama, do sada nisu dale rezultate koji bi bili od važnosti za ljudsku populaciju (*videti odeljak 5.3*). Treba izbegavati lečenje dece mlađe od godinu dana, s obzirom na to da dostupni podaci nisu ukazali na pozitivne efekte prilikom lečenja gastroezofagealne refluksne bolesti.

Način primene

Za postizanje optimalnog efekta, kada se lek Lanzul primenjuje jednom dnevno, treba ga uzimati ujutru. U slučajevima kada se primenjuje dva puta dnevno, prilikom eradikacije bakterije *H. pylori*, kada lek treba uzeti dva puta dnevno, jednom ujutru i jednom uveče.

Lek Lanzul treba uzeti najmanje 30 minuta pre obroka (*videti odeljak 5.2*). Kapsulu treba popiti sa malo vode bez žvakanja.

Kliničke studije i iskustvo su pokazali da osobe koje imaju probleme sa gutanjem, kapsule mogu otvoriti i pelete pomešati sa malom količinom vode, soka od jabuke/paradajza, ili malom količinom mekane hrane (npr. jogurt, kaša pasirane jabuke) da bi se olakšala primena. Za primenu preko nazogastrične sonde, kapsule se mogu otvoriti a pelete pomešati sa 40 mL soka od jabuke (*videti odeljak 5.2*). Pripremljenu mešavinu (suspenziju) treba upotrebiti odmah.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Malignitet želuca

Kao i kod primene drugih lekova u terapiji ulkusa želuca, pre početka terapije lansoprazolom, mora se isključiti malignitet želuca, jer primena lansoprazola može maskirati simptome i odložiti postavljanje dijagnoze.

Inhibitori HIV proteaze

Istovremena primena lansoprazola i inhibitora HIV proteaze, čija resorpcija zavisi od pH vrednosti želuca, kao što su atazanavir i nelfinavir, se ne preporučuje zbog smanjene bioraspoloživosti tih lekova (*videti odeljak 4.5*).

Hipomagnezijemija

Kod pacijenata lečenih inhibitorima protonske pumpe, kao što je lansoprazol, u trajanju od tri meseca, ili u većini slučajeva godinu dana, retko je zabeležena pojava teške hipomagnezijemije. Simptomi teške hipomagnezijemije koji se mogu javiti su umor, grčevi, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularne aritmije, ali oni mogu nastati podmuklo i lako se mogu prevideti. Hipomagnezijemija

može dovesti do hipokalcemije i/ili hipokalemije (*videti odeljak 4.8*). Kod većine pacijenata teške hipomagnezijemije (i hipomagenzijemija povezana sa hipokalcemijom i/ili hipokalemijom) se popravljaju nakon nadoknade magnezijuma i prestanka terapije inhibitorima protonске pumpe.

Kod pacijenata kod kojih se predviđa produžena terapija ili se planira primena inhibitora protonске pumpe istovremeno sa digoksinom ili lekovima koji uzrokuju hipomagnezijemiju (npr. diureticima), potrebno je merenje koncentracije magnezijuma pre početka terapije inhibitorima protonске pumpe, ali i u pravilnim razmacima tokom same terapije.

Uticaj na resorpciju vitamina B12

Lansoprazol, kao i ostali blokatori lučenja želudačne kiseline, može redukovati resorpciju vitamina B12 (cijanokobalamina) zbog hipo- ili ahlorhidrije. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata sa redukovanim zalihama ili sa faktorima rizika za smanjenu resorpciju vitamina B12, a koji su na dugotrajnoj terapiji lekom ili kod kojih su primećeni takvi simptomi.

Oštećenje funkcije jetre

Lansoprazol treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (*videti odeljke 4.2 i 5.2*).

Gastrointestinalne infekcije izazvane bakterijama

Lansoprazol kao i svi drugi inhibitori protonске pumpe može povećati količinu bakterija normalno prisutnih u gastrointestinalnom traktu. To može dovesti do povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija izazvanih bakterijama kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* i *Clostridium difficile*.

Kod pacijenata sa gastroduodenalnim ulkusom, treba razmotriti mogućnost infekcije *H. pylori* kao etiološkog faktora.

Kod upotrebe lansoprazola u kombinaciji sa antibioticima u cilju eradikacije terapiji *H. pylori*, treba postupati u skladu sa terapijskim protokolom.

Dugotrajna terapija

Zbog ograničenih podataka o bezbednosti primene kod pacijenata na terapiji održavanja dužoj od 1 godine, savetuje se praćenje i periodična procena odnosa rizika i koristi ove terapije.

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma retko su zabeleženi slučajevi kolitisa kod pacijenata koji su uzimali lansoprazol. Zbog toga u slučaju teške i perzistentne dijareje, potrebno je razmotriti eventualnu obustavu primene leka.

Istovremena primena sa lekovima NSAIL grupe

Terapiju za prevenciju peptične ulceracije kod pacijenata kojima je neophodna dugotrajna terapija nestereoidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), treba ograničiti na pacijente sa visokim rizikom (npr. ranije gastrointestinalno krvarenje u anamnezi, perforacija ulkusa, stariji pacijenti, istovremena upotreba lekova za koje se zna da povećavaju verovatnoću neželjenih dejstva na gornji gastrointestinalni trakt – npr. kortikosteroidi ili antikoagulansi, prisustvo ozbiljnih faktora komorbiditeta ili produžena primena nesteroidnih antiinflamatornim lekovima maksimalnim preporučenim dozama).

Prelomi kostiju

Inhibitori protonске pumpe, posebno ako se koriste u velikim dozama ili u dužem vremenskom periodu (> 1 godine), mogu neznatno povećati rizik od preloma kuka, ručnog zgloba ili kičme, posebno kod starijih osoba i u prisustvu drugih faktora rizika. Studije su pokazale da inhibitori protonске pumpe mogu povećati rizik od frakture za 10-40%. U nekim slučajevima je do ovog povećanja dolazilo i kao posledica drugih faktora. Pacijenti u riziku od osteoporoze bi trebalo da imaju negu, u skladu sa vodičima kliničke prakse i da uzimaju adekvatne količine vitamina D i kalcijuma.

Teške kožne neželjene reakcije

Teške kožne neželjene reakcije (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs) nepoznate učestalosti uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom prijavljene su tokom terapije lansoprazolom (*videti odeljak 4.8*). Prilikom izdavanja leka, pacijenta treba savetovati o znakovima i simptomima teških kožnih neželjenih reakcija i treba ih pažljivo pratiti. Ukoliko se jave znaci i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, treba odmah prekinuti terapiju lansoprazolom i treba razmotriti primenu druge odgovarajuće terapije.

Subakutni kožni lupus eritematosus (engl. Subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)

Inhibitori protonске pumpe su veoma retko udruženi sa slučajevima subakutnog kožnog lupusa eritematosusa. U slučaju pojave lezija, posebno na delovima kože izloženim suncu, naročito udruženih sa atralgijom, pacijent treba odmah da potraži medicinsku pomoć, a lekar da razmotri ukidanje terapije lekom Lanzul. Ranija pojava subakutnog kožnog eritematoznog lupusa nakon upotrebe bilo kog inhibitora protonске pumpe, može povećati rizik od njegove ponovne pojave prilikom upotrebe i ostalih inhibitora protonске pumpe (*videti odeljak 4.8*)

Uticaj na laboratorijske testove

Povećane koncentracije hromogranina A (CgA) mogu ometati laboratorijske analize neuroendokrinih tumora. Da bi se izbegao uticaj lansoprazola, lečenje lekom Lanzul treba prekinuti najmanje 5 dana pre merenja CgA (*videti odeljak 5.1*). Ukoliko se vrednosti CgA i gastrina nisu vratile u opseg referentnih vrednosti nakon inicijalne analize, merenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida lečenja inhibitorima protonске pumpe.

Oštećenje funkcije bubrega

Akutni tubulointersticijski nefritis (TIN) uočen je kod pacijenata koji uzimaju lansoprazol i može se pojaviti u bilo kom trenutku tokom terapije lansoprazolom (*videti odeljak 4.8*). Akutni tubulointersticijski nefritis može progredirati do otkazivanja bubrega. U slučaju sumnje na TIN potrebno je prekinuti primenu lansoprazola i odmah započeti odgovarajuće lečenje.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Lanzul sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharoza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstva lansoprazola na druge lekove

Lekovi čija resorpcija zavisi od pH vrednosti želuca

Lansoprazol može da utiče na resorpciju lekova čija bioraspoloživost zavisi od pH vrednosti u želucu.

Inhibitori HIV proteaze:

Istovremena primena lansoprazola i inhibitora HIV proteaze, čija je resorpcija iz gastrointestinalnog trakta zavisna od pH vrednosti u želucu, kao što su atazanavir i nelfinavir, se ne preporučuje zbog znatno smanjene bioraspoloživosti pomenutih lekova (*videti odeljak 4.4*).

Ketokonazol i itraconazol:

Resorpcija ketokonazola i itraconazola iz gastrointestinalnog trakta pojačava prisustvo želudačne kiseline. Istovremena primena lansoprazola sa ketokonazolom i itraconazolom može dovesti do pojave subterapijskih koncentracija ketokonazola i itraconazola u plazmi. Iz tog razloga, njihova istovremena primena sa lansoprazolom se ne preporučuje.

Digoksin:

Istovremena primena lansoprazola i digoksina može da dovede do porasta koncentracije digoksina u plazmi. Zbog toga treba pratiti koncentraciju digoksina u plazmi, i njegovu dozu po potrebi treba prilagoditi kada se započinje ili završava terapija lansoprazolom.

Metotreksat:

Istovremena primena sa velikim dozama metotreksata može povećati koncentraciju metotreksata u serumu ili koncentracije njegovih metabolita. To može dovesti do toksičnosti metotreksata u velikim dozama. U međuvremenu treba razmotriti obustavljanje terapije lansoprazolom.

Varfarin:

Istovremena primena lansoprazola u dozi od 60 mg i varfarina nema uticaja na farmakokinetiku varfarina, niti na vrednosti INR-a. Ipak, kod pacijenata koji su istovremeno uzimali varfarin i inhibitore protonske pumpe, javljali su se slučajevi povećanja INR-a i produženja protrombinskog vremena. Povećanje INR-a i protrombinskog vremena može dovesti do pojačanog krvarenja pa čak i smrti. Pacijenti koji su na istovremenoj terapiji varfarinom i lansoprazolom bi trebalo da budu pod posebnim nadzorom, zbog eventualnog povećanja INR-a ili produženja protrombinskog vremena, posebno prilikom započinjanja ili prekida istovremene terapije.

Lekovi koji se metabolišu enzimima CYP450

Lansoprazol može povećati koncentracije lekova u plazmi, koji se metabolišu pomoću CYP3A4. Treba biti oprezan kada se lansoprazol kombinuje sa lekovima koji se metabolišu pomoću ovog enzima i imaju usku terapijsku širinu.

Teofilin:

Lansoprazol smanjuje koncentraciju teofilina u plazmi, što može da umani njegovo očekivano kliničko dejstvo. Savetuje se pažljivo praćenje pacijenata kojima se istovremeno primenjuju lansoprazol i teofilin.

Takrolimus:

Istovremena primena sa lansoprazolom povećava koncentraciju takrolimusa u plazmi (supstrat CYP3A i P-gp). Lansoprazol povećava prosečnu izloženost srednju vrednost izloženosti takrolimusu i do 81%. Savetuje se praćenje koncentracije takrolimusa u plazmi kada se istovremena terapija lansoprazolom otpočinje ili završava.

Lekovi koji se transportuju P-glikoproteinom

Primećeno je da lansoprazol inhibira transportni protein, P-glikoprotein (P-gp) *in vitro*. Klinički značaj ovog dejstva nije poznat.

Dejstva drugih lekova na lansoprazol

Lekovi koji inhibiraju CYP2C19

Fluvoksamin:

Pri istovremenoj primeni lansoprazola i fluvoksamina, koji je inhibitor CYP2C19, potrebno je razmotriti smanjenje doze lansoprazola. Koncentracije lansoprazola u plazmi se mogu povećati i do 4 puta.

Lekovi koji indukuju CYP2C19 i CYP3A4

Lekovi koji su induktori enzima CYP2C19 i CYP3A4 kao što su rifampicin i kantaron (*Hypericum perforatum*) mogu značajno da smanje koncentraciju lansoprazola u plazmi.

Drugi lekovi

Sukralfat/antacidi:

Sukralfat/antacidi mogu smanjiti bioraspoloživost lansoprazola. Preporučuje se uzimanje lansoprazola najmanje 1 sat posle uzimanja ovih lekova.

Klinički značajne interakcije lansoprazola sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima nisu dokazane, iako nisu rađene formalne studije interakcija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoji jako malo podataka o primeni lansoprazola u periodu trudnoće. Studije na životinjama nisu pokazale direktno ili indirektno toksično dejstvo na graviditet, embrio-fetalni razvoj, okot ili postnatalni razvoj.

Zbog toga se primena lansoprazola tokom trudnoće ne preporučuje.

Dojenje

Nije poznato da li se lansoprazol izlučuje u majčino mleko. Studije na životinjama su pokazale da se lansoprazol izlučuje u mleko.

Odluku o tome da li treba nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju lansoprazolom, treba doneti uzimajući u obzir koristi dojenja za dete i koristi terapije lansoprazolom za majku.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju lansoprazola na plodnost kod ljudi. Lansoprazol nije uticao na plodnost pacova oba pola.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pri primeni lansoprazola mogu se javiti neželjena dejstva leka kao što su vrtoglavica, vertigo, poremećaji vida i somnolencija (*videti odeljak 4.8*). U navedenim stanjima sposobnost reagovanja može biti narušena.

4.8. Neželjena dejstva

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost se definiše na sledeći način:

- veoma česta ($\geq 1/10$),
- česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremena ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- retka ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- veoma retka ($< 1/10.000$),
- nepoznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Za sve neželjene reakcije prijavljene nakon stavljanja leka u promet, nije moguće odrediti učestalost neželjenih reakcija, te se stoga one navode sa učestalošću „nepoznato“. Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane po opadajućoj ozbiljnosti.

<i>Učestalost</i> <i>Klasa sistema organa</i>	<i>Često</i>	<i>Povremeno</i>	<i>Retko</i>	<i>Veoma retko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>		Trombocitopenija*, eozinofilija, leukopenija*	Anemija	Agranulocitoza*, pancitopenija*	
<i>Poremećaj imunskog sistema</i>				Anafilaktički šok*	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>					Hiponatrijemija*, hipomagnezija*, hipokalcemija* [†] , hipokalemija* [†]
<i>Psihijatrijski</i>		Depresija	Nesanica,		Vizualne

<i>poremećaji</i>			halucinacije, konfuzija		halucinacije
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja, vrtoglavica		Uznemirenost, vertigo, parestezija, pospanost, tremor		
<i>Poremećaji oka</i>			Poremećaji vida		
<i>Gastrointestinalni i poremećaji</i>	Mučnina, dijareja, bol u želucu, konstipacij a povraćanje, nadimanje, suva usta ili grlo polipi fundusnih žlezda (benigni)		Glositis, kandidijaza ezofagusa, pankreatitis, poremećaji čula ukusa	Kolitis*, stomatitis	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Povećane koncentraci je enzima jetre		Hepatitis, žutica		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Urtikarija, svrab, osip		Petehijalna krvarenja, purpura, opadanje kose, erythema multiforme, preosetljivost na svetlost	Stevens- Johnson-ov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*	Subakutni kožni lupus eritematosus* (<i>videti odeljak</i> 4.4) i reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		Artralgija, mijalgija, prelomi kuka, ručnog zgloba ili kičme (<i>videti odeljak</i> 4.4)			
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>			Tubulointersti cijalni nefritis (sa mogućim otkazivanjem bubrega)		
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			Ginekomastija		
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Umor	Edem	Povišena telesna temperatura, hiperhidroza, angioedem, anoreksija,		

			impotencija		
Ispitivanja				Povećana koncentracija holesterola i triglicerida, hiponatremija	

* Neželjene reakcije koje su primećene nakon odobrenja dekslansoprazola (budući da se ove reakcije prijavljuju dobrovoljno iz populacije nepoznate veličine, učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

[†] Hipokalcemija i/ili hipokalemija mogu biti povezane sa pojavom hipomagnezijemije (*videti odeljak 4.4*).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju lansoprazolom kod ljudi (iako je verovatno da je akutna toksičnost niska)., u skladu sa tim, nema posebnih instrukcija za lečenje. Primena dnevnih doza lansoprazola i do 180 mg oralno i do 90 mg intravenski, u kliničkim ispitivanjima, nije bila praćena značajnim neželjenim dejstvima.

O mogućim simptomima predoziranja lansoprazolom videti u odeljku 4.8.

U slučaju sumnje na predoziranje, pacijenta treba pratiti. Lansoprazol se ne eliminiše u značajnom obimu hemodijalizom. Ukoliko je neophodno, preporučuje se – ispiranje želuca, primena aktivnog uglja i simptomatska terapija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: inhibitori protonske pumpe, ATC šifra: A02BC03

Lansoprazol je inhibitor želudačne protonske pumpe. Mehanizam dejstva podrazumeva sprečavanje finalne faze lučenja želudačne kiseline inhibirajući aktivnost H^+/K^+ -ATP-aze („protonske pumpe”) parijetalnih ćelija želuca. Inhibicija je dozno-zavisna i reverzibilna i odnosi se na bazalnu i stimulisanu sekreciju želudačne kiseline. Lansoprazol se koncentriše u parijetalnim ćelijama zida i postaje aktivan u njihovoj kiseloid sredini, gde reaguje sa sulfhidrilnom grupom H^+/K^+ -ATP-aze uzrokujući inhibiciju enzimske aktivnosti.

Uticaj na lučenje želudačne kiseline:

Lansoprazol je specifični inhibitor protonske pumpe parijetalnih ćelija. Pojedinačna oralna doza lansoprazola inhibira pentagastrin-stimulisanu sekreciju želudačne kiseline za oko 80%. Nakon ponovljene dnevne primene tokom sedam dana, dostiže se približno 90% inhibicija lučenja želudačne kiseline. Lansoprazol ima odgovarajući efekat i na bazalnu sekreciju želudačne kiseline. Pojedinačna

oralna doza od 30 mg smanjuje bazalnu sekreciju za oko 70%, a već nakon prve doze dolazi do poboljšanja simptoma kod pacijenata. Nakon ponovljene primene u periodu od osam dana redukcija je oko 85%. Upotrebom jedne kapsule (30 mg) dnevno kod većine pacijenata sa ulkusom duodenuma dolazi do oporavka u periodu od dve nedelje, kod pacijenata sa želučanim ulkusom i četiri nedelje kod pacijenata sa refluksnim ezofagitisom.

Lansoprazol smanjenjem želučane kiselosti stvara uslove u kojima odgovarajući antibiotici mogu delovati na *H. pylori*.

U toku terapije antisekretornim lekovima, kao odgovor na smanjenu sekreciju želučane kiseline, raste koncentracija gastrina u serumu. Takođe, kao odgovor na smanjen želučani aciditet rastu i koncentracije CgA. Povećane koncentracije CgA mogu uticati na laboratorijska ispitivanja neuroendokrinih tumora.

Dostupni objavljeni podaci sugerišu da terapiju inhibitorima protonске pumpe treba prekinuti u periodu od 5 dana do 2 nedelje pre merenja CgA. Razlog tome je da se omogući da se vrednosti CgA, koje mogu biti lažno povećane u toku terapije inhibitorima protonске pumpe, vrte u okvire referentnih vrednosti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Lansoprazol je racemat dva aktivna enantiomera koji se u kiseloj sredini parijetalnih ćelija biotransformiše i prelazi u aktivnu formu. Kako se lansoprazol brzo inaktiviše u kiseloj sredini, oralno se primenjuje u obloženim oblicima za sistemska resorpciju.

Resorpcija i distribucija

Lansoprazol ispoljava veliku bioraspoloživost (80-90%) nakon primene jedne doze. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže nakon 1,5 do 2 sata. Unos hrane usporava stepen resorpcije lansoprazola i smanjuje bioraspoloživost za oko 50%. Vezivanje za proteine plazme je 97%.

Ispitivanja su pokazala ekvivalentne vrednosti AUC-a granulata iz otvorene kapsule i celih kapsula, ako se granulat uzima tako što se pomeša sa malo soka od pomorandže, soka od jabuke ili soka od paradajza, sa supenom kašikom pirea od jabuke ili kruške ili u supenoj kašiki jogurta, pudinga ili krem sira. Potvrđene su ekvivalentne vrednosti AUC-a i za granulat koji je pomešan sa sokom od jabuka koji se daje putem nazogastrične sonde.

Biotransformacija i eliminacija

Lansoprazol se ekstenzivno metaboliše u jetri a metaboliti se eliminišu i putem bubrega i žuči. Metabolizam lansoprazola je uglavnom katalizovan enzimom CYP2C19. Enzim CYP3A4 takođe učestvuje u metabolizmu. Poluvreme eliminacije iz plazme kod zdravih ljudi nakon primene jedne ili više doza se kreće od 1-2 sata. Nema dokaza o akumulaciji nakon ponovljenih doza kod zdravih ispitanika. U plazmi su identifikovani sulfon, sulfid i 5-hidroksil derivati lansoprazola. Ovi metaboliti imaju veoma malo ili nemaju nikakvo antisekretorno dejstvo.

Studije sa radioaktivno obeleženim ¹⁴C lansoprazolom pokazuju da se približno jedna trećina doze izlučuje urinom, a dve trećine fecesom.

Posebne populacije pacijenata

Stariji pacijenti

Eliminacija lansoprazola je smanjena kod starijih pacijenata, a poluvreme eliminacije je produženo za približno 50% do 100%. Maksimalne koncentracije u plazmi nisu bile povećane kod starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje farmakokinetike kod dece uzrasta 1–17 godina i primeni doze od 15 mg kod dece telesne mase manje od 30 kg i 30 mg kod dece telesne mase veće od 30 kg je pokazala sličnu izloženost kao kod odraslih. Primena lansoprazola u dozi od 17 mg/m² površine tela ili 1 mg/kg telesne mase je

takođe pokazala sličnu izloženost lansoprazolu kod dece uzrasta 2–3 meseca u poređenju sa odraslim pacijentima.

Veća izloženost lansoprazolu u poređenju sa odraslima primećena je kod dece mlađe od 2–3 meseca pri primeni jedne doze od 1 mg/kg i 0,5 mg/kg.

Insuficijencija jetre

Izloženost lansoprazolu je udvostručena kod pacijenta sa blagim oštećenjem funkcije jetre i znatno povećana kod onih sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Slabi metabolizeri CYP2C19

Genetski polimorfizam CYP2C19 uslovljava da je 2-6% populacije, nazvane slabi metabolizeri, homozigotno za mutirani CYP2C19 alel i zbog toga im nedostaje funkcionalni CYP2C19 enzim. Izloženost lansoprazolu je nekoliko puta veća kod slabih metabolizera nego kod ekstenzivnih metabolizera.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija o farmakološkoj bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti i genotoksičnosti i ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

U dve studije karcinogenosti kod pacova, lansoprazol je izazvao dozno zavisnu hiperplaziju ECL ćelija i karcinoida ECL ćelija udruženu sa hipergastrinemijom koja je posledica inhibicije sekrecije kiseline. Pored toga primećena je i intestinalna metaplazija, kao i hiperplazija i benigni tumori *Leydig*-ovih ćelija. Nakon 18 meseci lečenja primećena je atrofija retine. To nije zabeleženo kod majmuna, pasa ili miševa.

U studijama karcinogenosti kod miševa došlo je do razvoja dozno-zavisne hiperplazije gastričnih ECL ćelija, kao i tumora jetre i adenoma testisa.

Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Studije na juvenilnim životinjama

Studije na juvenilnim pacovima (8-nedeljna studija, 6-nedeljna studija titracije toksične doze, studija razvojne osetljivosti) koje su obuhvatile pedijatrijsku populaciju mlađu od 12 godina, pokazale su povećanu učestalost zadebljanja srčanih zalistaka. Nakon oporavka od 4 nedelje bez leka, nalazi su nestali ili oslabili. Juvenilni pacovi mlađi od 21. dan (što odgovara uzrastu otprilike 2 godine kod ljudi) bili su osetljiviji na razvoj zadebljanja srčanih zalistaka. Sigurnosna granica očekivane izloženosti kod ljudi je u opsegu od 3 do 6 puta veća u odnosu na izloženost u studijama na mladuncima na temelju AUC na NOEL (nivo bez uočenih efekata) (8-nedeljna studija, 6-nedeljna toksikokinetička studija titracije) ili LOEL (najniži uočeni nivo efekata) (studija razvojne osetljivosti).

Nije poznata relevantnost ovih nalaza za pedijatrijske pacijente mlađe od 12 godina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance u sadržaju kapsule(peletama):

šećerne sfere;

hidroksipropilceluloza (E463);

magnezijum-karbonat, teški (E504);

saharoza;

kukuruzni skrob;

natrijum-laurilsulfat;

hipromeloza (E464);
metakrilna kiselina – etilakrilat kopolimer (1:1), disperzija 30%;
talk (E553b);
makrogol 6000;
titan-dioksid (E171).

Pomoćne supstance u sastavu kape tvrde želatinske kapsule:
želatin (E441);
titan-dioksid (E171).

Pomoćne supstance u sastavu tela tvrde želatinske kapsule:
želatin (E441);
titan-dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PE/PVDC-Alu) sa 7 gastrozistentnih kapsula, tvrdih.
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 7 gastrozistentnih kapsula, tvrdih (ukupno 14 gastrozistentnih kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:003785273 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.09.2004.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.